

## New N-aryl:methyl 4-amino-quinoline derivs - useful as gastrointestinal medicaments

**Patent number:** DE3917232  
**Publication date:** 1990-11-29  
**Inventor:** GEISS KARL-HEINZ DR (DE); RUEBSAMEN KLAUS DR (DE); TRAUT MARTIN DR (DE)  
**Applicant:** BASF AG (DE)  
**Classification:**  
- **International:** C07D215/42; C07D215/00; (IPC1-7): A61K31/47; C07D215/42  
- **European:** C07D215/42  
**Application number:** DE19893917232 19890526  
**Priority number(s):** DE19893917232 19890526

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE3917232

4-aminoquinoline derivs. of formula (I) and their salts are new, R1 = H, 1-4C alkyl, 1-4C hydroxyalkyl or (1-4C) alkoxy (1-4C)alkyl, R2 = 1-6C alkyl, R3 = naphthyl or a phenyl gp. of formula R13, R7 = H, 1-3C alkyl, 1-3C alkoxy, halogen, 1-3C alkylthio, CF3, NO2, or 2-4C alkoxy carbonyl, R8 = H, 1-3C alkyl, 1-3C alkoxy, or halogen, n = 1 or 2, R4 = H, 1-3C alkyl or CH2R3, R5 = H, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy, OPh phenyl (1-3C) alkoxy, CF3 or halogen, R6 = H, 1-3C alkyl, 1-3C alkoxy or halogen. USE - (I) are K+/H+ ATPase inhibitors and gastric acid secretion inhibitors useful for treating peptic ulcers, gastritis, oesophageal reflux, Zollinger-Ellison syndrome etc.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

⑪ DE 3917232 A1

⑯ Int. Cl. 5;

C07D 215/42

A 61 K 31/47

DE 3917232 A1

⑯ Aktenzeichen: P 3917232.5  
⑯ Anmeldetag: 26. 5. 89  
⑯ Offenlegungstag: 29. 11. 90

⑯ Anmelder:

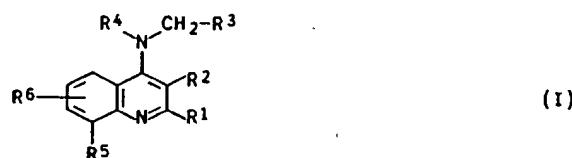
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑯ Erfinder:

Geiss, Karl-Heinz, Dr., 6711 Heuchelheim, DE;  
Ruebsamen, Klaus, Dr., 6730 Neustadt, DE; Traut,  
Martin, Dr., 6900 Heidelberg, DE

⑯ 4-Arylmethamino-2,3-dialkyl-chinoline, ihre Verwendung und daraus hergestellte Arzneimittel

Es werden 4-Arylmethylamino-2,3-dialkyl-chinoline der allgemeinen Formel I



in der die Reste R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> die in den Ansprüchen genannte Bedeutung besitzen, sowie deren physiologisch verträgliche Salze, ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und die so erhältlichen Arzneimittel, insbesondere gegen Krankheiten, bei denen eine Herabsetzung der Magensäuresekretion die Heilung günstig beeinflußt, beschrieben.

DE 3917232 A1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue 4-Arylmethylamino-2,3-dialkyl-chinoline sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten und daraus hergestellte Arzneimittel, insbesondere gegen Krankheiten, bei denen eine Herabsetzung der Magensäuresekretion die Heilung günstig beeinflußt.

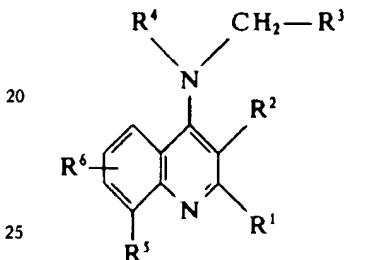
5 In J. Indian Chem. Soc 51 (1974), 880–882 wurden einige in 8-Position substituierte 2,3-Dialkyl-4-benzylaminochinoline mit potentiell amöbizider Wirkung beschrieben.

Aus dem weiteren Umfeld pharmakologisch aktiver 4-Aminochinoline mit stark variiertem Substitutionsmuster am Chinolingerüst sind zu nennen:

10 In 2-Position unsubstituierte 4-Anilino- und 4-Benzylaminochinolin-3-yl-ketone und -carbonsäureester mit magensäuresekretionshemmender Wirkung wurden in US-P 43 43 804 sowie in der EP-OS 2 59 174 beschrieben.

In der nicht vorveröffentlichten Deutschen Patentanmeldung 39 08 767.0 werden 2-Alkyl-4-benzylamino-8-methoxichinoline beschrieben, die Hemmstoffe der  $K^+/H^+$  ATPase sind.

15 Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

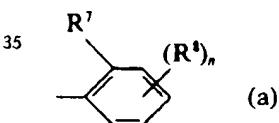


in der

30  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxi- oder eine  $C_1-C_4$ -Alkoxigruppe substituiert sein kann,

$R^2$  eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe,

35  $R^3$  einen Naphthylrest oder eine Phenylgruppe der Formel (a)



40 worin  $R^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe, eine  $C_1-C_3$ -Alkoxigruppe, ein Halogenatom, eine  $C_1-C_3$ -Alkylthiogruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Nitrogruppe oder eine  $C_1-C_3$ -Alkoxycarbonylgruppe,  $R^8$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe, eine  $C_1-C_3$ -Alkoxigruppe oder ein Halogenatom und n die Zahl 1 oder 2 darstellen,

45  $R^4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe oder den Rest  $-CH_2-R^3$ , worin  $R^3$  obige Bedeutung besitzt,

$R^5$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_1-C_6$ -Alkoxi-, Phenoxi-, Phenyl-( $C_1-C_3$ -alkyl)oxi- oder Trifluor-

50 methylgruppe oder ein Halogenatom,

$R^6$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_3$ -Alkyl-, oder  $C_1-C_3$ -Alkoxigruppe oder ein Halogenatom bedeuten,

sowie deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Wirkungen besitzen.

Bevorzugte Bedeutungen von  $R^1$  sind ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe, die durch eine

55 Hydroxi- oder  $C_1-C_3$ -Alkoxigruppe substituiert sein kann; insbesondere bedeutet  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Hydroximethyl- oder ( $C_1-C_3$ -Alkoxi)-methylgruppe.

$R^2$  bedeutet vorzugsweise einen  $C_1-C_4$ -Alkylrest, insbesondere die Methylgruppe.

Bedeutet  $R^3$  einen Naphthylrest, so ist dies bevorzugt ein 1-Naphthylrest.

Bedeutet  $R^3$  eine Phenylgruppe der Formel (a), so bedeutet  $R^7$  bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe, eine  $C_1-C_3$ -Alkoxigruppe oder ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom.

55  $R^8$  bedeutet bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Methoxigruppe oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

$n$  bedeutet bevorzugt die Zahl 1.

Besonders bevorzugte Bedeutungen von  $R^7$  sind die Methyl- oder Methoxigruppe, ein Chlor- oder Bromatom.

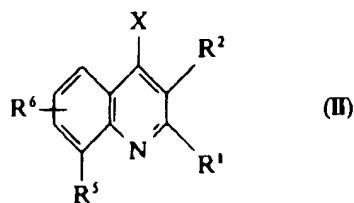
60 Besonders bevorzugte Bedeutungen für  $R^8$  sind ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom.

Bevorzugt ist  $R^4$  eine Methylgruppe oder insbesondere ein Wasserstoffatom.

Bevorzugte Bedeutungen für  $R^5$  sind: eine  $C_1-C_3$ -Alkyl-, eine  $C_1-C_3$ -Alkoxi-, eine Benzyloxigruppe, insbesondere eine Methyl- oder eine Methoxigruppe.

65  $R^6$  bedeutet bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Methoxigruppe oder ein Chlor- oder Bromatom, insbesondere bedeutet  $R^6$  ein Wasserstoffatom.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt, indem ein Chinolin der Formel II



5

wobei X eine Abgangsgruppe wie ein Chlor- oder Bromatom oder eine Phenoxygruppe darstellt und R<sup>1</sup>, die Bedeutung von R<sup>1</sup> besitzt, wobei eine Hydroxygruppe durch eine geeignete übliche Schutzgruppe modifiziert sein kann, mit einem Amin der Formel R<sup>3</sup>—CH<sub>2</sub>—NHR<sup>4</sup> in üblicher Weise umgesetzt wird.

10

Die Reaktion kann in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Toluol, Xylool, Phenol, Ethanol, Butanol, Dimethylsulfoxid, Dimethylethylenharnstoff, Dimethylpropylharnstoff, Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, in Gemischen dieser Lösungsmittel oder in Abwesenheit von Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators wie Kupfer- oder Bronzepulver oder Kupfer(I)-chlorid, bei Temperaturen zwischen 50 und 250°C, gegebenenfalls unter Druck, durchgeführt werden. Das Amin R<sup>3</sup>—CH<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup> kann in äquimolekularer Menge oder im Überschuß eingesetzt werden.

15

Bevorzugt wird die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit dem Amin R<sup>3</sup>—CH<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup> im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 10 in Gegenwart von Phenol bei Temperaturen von 100 bis 200°C durchgeführt.

20

Die Herstellung von 4-Aminochinolinen nach obigem Verfahren wurde in folgenden Literaturstellen beschrieben:

25

J. Indian. Chem. Soc. 51 (1974), 880—882; G. Jones, Quinolines, Part I, John Wiley & Sons, London, New York, 1977, S. 547—550 u. dort zit. Lit.; J. Med. Chem. 14 (1971) 1060—1066; Chim. Therap. 1 (1966) 339—346; Eur. J. Med. Chem. 11 (1976) 561—565.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können durch Analogieverfahren in an sich bekannter Weise erhalten werden.

30

Zur Darstellung der Verbindungen der Formel II siehe z. B. J. Indian. Chem. Soc. 51 (74), 880—882 und G. Jones (Ed) Quinolines, Part I, John Wiley & Sons, London, 1977: X = Cl : S. 391—398, X = Br: S. 404—406 X = OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: S. 577—579.

35

4-Phenoxychinoline können auch bei der Umsetzung der 4-Chlorchinoline mit Aminen R<sup>3</sup>—CH<sub>2</sub>—NHR<sup>4</sup> in Gegenwart von Phenol als Zwischenstufen nachgewiesen werden.

40

Die Amine der Formel R<sup>3</sup>—CH<sub>2</sub>—NHR<sup>4</sup> sind literaturbekannt, bzw. lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen (z. B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie Vol. 11/1, 4. Auflage 1957, G. Thieme Verlag Stuttgart).

45

Gegebenenfalls werden die erhaltenen erfindungsgemäßen Verbindungen in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Eine Zusammenstellung üblicher physiologisch verträglicher Säuren kann aus Fortschritte der Arzneimittelforschung 1966, Deutschland, Schweiz, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224—285 und J. Pharm. Sci., Bd. 66 (1977), S. 1—5 entnommen werden. Bevorzugt ist Salzsäure.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methylalketon oder Methylisobutylketon, oder einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wäßrige Lösungen von Säure-Additionsverbindungen der Aminoverbindungen der Formel I durch Auflösen der freien Basen in einer wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

50

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren besitzen wertvolle pharmakologische Wirkungen. Insbesondere hemmen sie die gastrointestinale K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase und die Magensäuresekretion. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher zur Therapie aller Krankheiten, bei denen eine Herabsetzung der Magensäuresekretion die Heilung günstig beeinflußt, z. B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, Reflux-Ösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom eingesetzt werden (vgl. Review über Hemmstoffe der K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase: G. Sachs et al., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 28 (88) 269—284 u. dort zit. Lit.).

55

Gegenstand der vorliegenden Erfundung sind auch Arzneimittel zur oralen, rektalen oder intravenösen Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln die Verbindungen der Formel I oder deren Säureadditionssalze als Wirkstoff enthalten, sowie die Verwendung der neuen Verbindung und ihrer physiologisch verträglichen Salze bei der Behandlung der genannten Krankheiten.

60

Die Arzneimittel der Erfundung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

65

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen, wie Injektionslösungen, in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginssäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder

Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit übli-

5 cherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

10 Lösungen und Suspensionen mit dem erfundungsgemäßen Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbes-  
sernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanilin oder Orangenextrakt,  
enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsmittel wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservie-  
rungsmittel wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise herge-  
stellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in  
Gelatinekapseln einkapselt.

15 Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen. Die Einzeldosierung liegt beim Menschen für die orale oder rektale Anwendung bei 10 bis 500 mg, für die i. v. Anwendung zwischen 0,01 und 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in der folgenden Testanordnung bestimmt:

Die Mukosa eines frisch entnommenen Schweinemagens wurde im Eisbad in 0,25 M Saccharose, 20 mM Tris (Trishydroximethyl-amino-methan), 1 mM EGTA (Ethylenbis(oxiethylennitrilo)-tetraessigsäure) pH 7,0 homogenisiert und 20 min bei 20 000 xg zentrifugiert. Der Überstand wurde 60 min bei 100 000 xg zentrifugiert. Das erhaltene mikrosomale Pellet wurde mit 50 mM Tris + 2 mM  $MgCl_2$  + 0,1 mM EGTA, pH 7,5, homogenisiert und bei  $-20^{\circ}C$  portionsweise eingefroren. Die  $K^+/H^+$ -Aktivität wurde in 1-ml-Ansätzen mit folgender Zusam-

20 (Trishydroximethyl-amino-methan), 1 mM EGTA (Ethylenbis(oxiethylennitrilo)-tetraessigsäure) pH 7,0 homogenisiert und 20 min bei 20 000 xg zentrifugiert. Der Überstand wurde 60 min bei 100 000 xg zentrifugiert. Das  
 25 erhaltene mikrosomale Pellet wurde mit 50 mM Tris + 2 mM MgCl<sub>2</sub> + 0,1 mM EGTA, pH 7,5, homogenisiert und bei -20°C portionsweise eingefroren. Die K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Aktivität wurde in 1-ml-Ansätzen mit folgender Zusammensetzung getestet: 50 mM Tris/HCl-Puffer, pH 7,5, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 20<sup>5</sup>g Membran-Protein mit oder ohne Zugabe von 5 mM KCl. Die ATPase-Reaktion wurde gestartet durch Zugabe von Na<sub>2</sub>ATP, Endkonzentration 2 mM, Reaktionszeit 15 min bei 37°C. Danach wurde durch Zugabe von 1 ml 20%iger Trichloressigsäure gestoppt. Die Bestimmung des freigesetzten Phosphats erfolgte nach der Methode von Sanui (Analyst. Biochem. 60, 1974, 489 - 504).

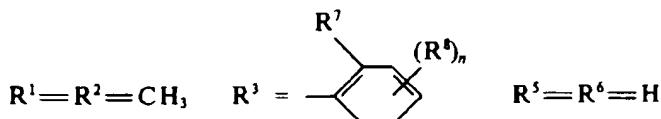
Durch Zugabe der erfindungsgemäßen Verbindungen in der obigen Testanordnung wird die  $K^+/H^+$ -ATPase gehemmt.

### Beispiel 1

## Allgemeine Arbeitsvorschrift

35 Eine Mischung aus 1 Äquivalent 4-Chlor-2,3-dimethylchinolin, 0,7 bis 10 Äquivalenten eines Amins der Formel  
 R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup> und 10–50 Gew.-% CuCl wurde unter Zusatz von 5 Äquivalenten Phenol 3 bis 8 h bei 140 bis  
 180°C im Autoklav erhitzt. Nach Abdestillation des Überschusses an Amin im Vakuum wurde der Rückstand mit  
 40 Essigester versetzt und mehrmals mit wäßriger Weinsäurelösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit konz.  
 NH<sub>3</sub> oder verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt. Dabei kristallisierte ein Teil der Wertprodukte aus, nach  
 Absaugen und Waschen mit Wasser, Ether oder Essigester wurden die Kristalle getrocknet und mit Ether  
 aufgekocht. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man die erfundungsgemäßen Verbindungen. Falls aus der  
 45 alkalischen wäßrigen Phase keine Kristalle ausfielen, wurde mit Essigester mehrmals extrahiert, die org. Phase  
 mehrmals mit verd. NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom  
 Lösungsmittel befreit. Durch Lösen der Substanzen in Ethanol, Zugabe von etherischem HCl und Fällen mit  
 Ether wurden die Hydrochloride erhalten.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen der Formel I hergestellt:



Bsp.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Fp (°C)
1a	H	H	H	Öl
1b	CH <sub>3</sub>	H	H · 1 HCl	209–210
1c	H	CH <sub>3</sub>	H	111–114
1d	H	H	4 OCH <sub>3</sub> · 1 HCl	123–126
1e	H	H	3,4 diCl	135–136

### Beispiele 2 und 3

## Allgemeine Arbeitsvorschrift

Eine Mischung aus 1 Äquivalent eines 4-Chlor-2,3-dimethylchinolins der Formel II, 0,7 bis 10 Äquivalenten

eines Amins der Formel  $R^3-CH_2NHR^4$  und 5 bis 20 Äquivalenten Phenol wurde 2 bis 8 h bei 120–150°C im Autoklav erhitzt. Nach Abdestillation des Überschusses an Amin  $R^3CH_2NHR^4$  sowie von Phenol im Vakuum wurde mit Essigester versetzt und mehrmals mit wäßriger Weinsäurelösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit konz.  $NH_3$  oder verdünnter  $NaOH$  alkalisch gestellt. Dabei kristallisierte ein Teil der Wertprodukte aus, nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser, Ether oder Essigester wurden die Kristalle getrocknet und mit Ether aufgekocht. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man die erfindungsgemäßen Verbindungen. Falls aus der alkalischen wäßrigen Phase keine Kristalle ausfielen, wurde mit Essigester mehrmals extrahiert, die org. Phase mehrmals mit verd.  $NaOH$  und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Rohprodukte wurden mit Ether aufgekocht und das Produkt abgesaugt und getrocknet.

5

10

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen der Formel I erhalten:

## Beispiel 2

$R^1 = R^2 = CH_3, R^4 = R^6 = H, R^5 = OCH_3$

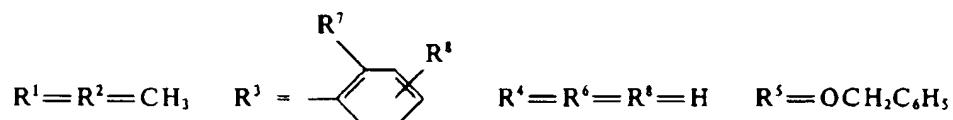
15

Bsp.	$R^3$	$Fp$ (°C)
2a	Phenyl	123–125
2b	2,4-Dichlorphenyl	200–202
2c	1-Naphthyl	158–159
2d	2-Methylphenyl	139–140 (Ethanol)
2e	2-Bromphenyl	173–174 (Ethanol)

20

25

## Beispiel 3



30

35

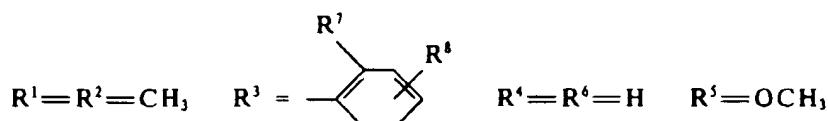
Bsp.	$R^7$	$Fp$ (°C)
3a	H	
3b	CH <sub>3</sub>	
3c	Br	

40

45

Analog den Beispielen 1 bis 3 können durch Umsetzung der entsprechenden 4-Chlor- oder 4-Bromchinoline der allgemeinen Formel II, X = Cl oder Br mit den Aminen  $R^3-CH_2NHR^4$  folgende Verbindungen der Formel I erhalten werden:

## Beispiel 4



50

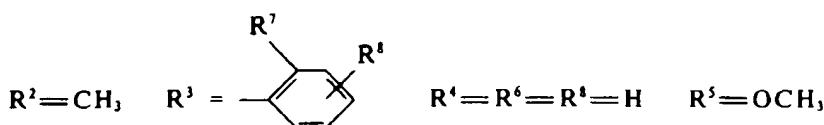
55

Bsp.	$R^7$	$R^8$
4a	Cl	H
4b	Cl	6-Cl
4c	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>
4d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

60

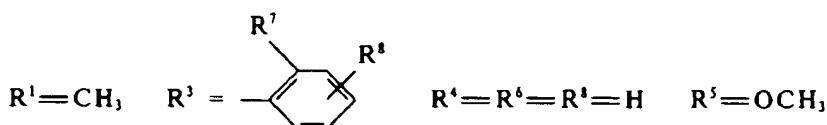
65

## Beispiel 5



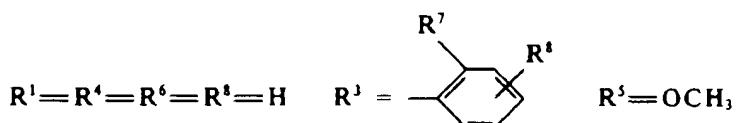
10	Bsp.	$R^1$	$R^7$
	5a	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>
	5b	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Br
15	5c	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	5d	CH <sub>2</sub> O-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl

## Beispiel 6



25	Bsp.	$R^2$	$R^7$
	6a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br
	6b	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>
	6c	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
	6d	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
30	6e	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>
	6f	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Br
	6g	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>
35	6h	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H

## Beispiel 7



45	Bsp.	$R^2$	$R^7$
	7a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	7b	CH <sub>3</sub>	Br
	7c	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br
50	7d	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Br
	7e	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>
	7f	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>

60

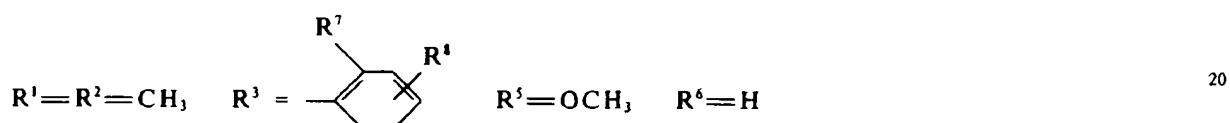
65

## Beispiel 8

 $R^2 = CH_3, R^4 = R^6 = H, R^5 = OCH_3$ 

Bsp.	$R^1$	$R^3$	5
8a	CH <sub>3</sub>	1-Naphthyl	
8b	CH <sub>3</sub>	2-Naphthyl	
8c	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1-Naphthyl	10
8d	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1-Naphthyl	
8e	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	1-Naphthyl	

## Beispiel 9 15



Bsp.	$R^4$	$R^7$	$R^8$	25
9a	H	OCH <sub>3</sub>	H	
9b	H	OCH <sub>3</sub>	4-F	
9c	H	OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	
9d	H	Br	4-F	30
9e	H	CH <sub>3</sub>	4-F	
9f	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
9g	H	F	5-Cl	
9h	H	H	H	
9i	H	SCH <sub>3</sub>	H	35
9j	H	Cl	6-Br	
9k	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	
9l	CH <sub>3</sub>	Br	H	
9m	CH <sub>3</sub>	Cl	H	
9n	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	40
9o	CH <sub>2</sub> -(o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	
9p	CH <sub>2</sub> -(o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Cl	H	

45

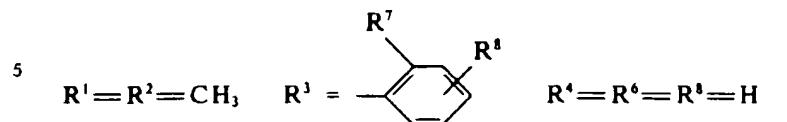
50

55

60

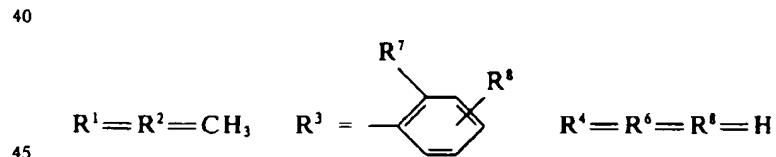
65

## Beispiel 10



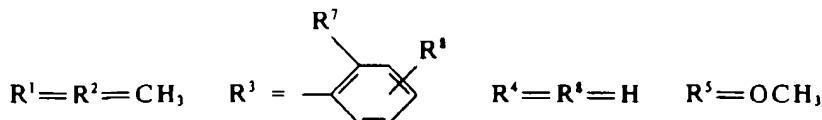
10	Bsp.	$R^5$	$R^7$
15	10a	$O-C_2H_5$	$CH_3$
	10b	$O-C_2H_5$	Cl
	10c	$O-C_2H_5$	Br
20	10d	$O-C_2H_5$	$OCH_3$
	10e	$O-iC_3H_7$	$CH_3$
	10f	$O-iC_3H_7$	Cl
	10g	$O-iC_3H_7$	Br
25	10h	$O-iC_3H_7$	$OCH_3$
	10i	$O-nC_3H_7$	$CH_3$
	10j	$O-nC_3H_7$	$OCH_3$
	10k	$O-nC_6H_{13}$	Br
30	10l	$O-CH_2C_6H_5$	$CH_3$
	10m	$O-CH_2C_6H_5$	$CH_3O$
	10n	$O-CH_2C_6H_5$	Br
	10p	$CH_3$	Br
	10q	$CH_3$	$C_2H_5$
	10r	$CH_3$	Cl
35	10s	$CH_3$	$O-CH_3$
	10t	$CH_3$	$O-C_2H_5$
	10u	$n-C_3H_7$	$CH_3$
	10v	$n-C_3H_7$	$OCH_3$
	10w	$i-C_3H_7$	Cl
	10x	$i-C_3H_7$	$CH_3$
	10y	$n-C_6H_3$	Br

## Beispiel 11



45	Bsp.	$R^5$	$R^7$
50	11a	$CF_3$	Cl
	11b	$CF_3$	Br
	11c	$CF_3$	$CH_3$
	11d	$CF_3$	$OCH_3$
55	11e	Cl	$CH_3$
	11f	Cl	$OCH_3$
	11g	Br	Cl
	11h	Br	$OCH_3$
	11i	Br	$CH_3$
60	11j	Br	Br

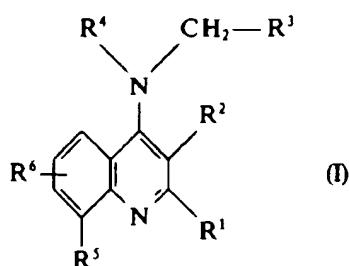
### Beispiel 12



Bsp.	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	
12a	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
12b	6-CH <sub>3</sub>	Br	
12c	6-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
12d	7-Cl	CH <sub>3</sub>	15
12e	7-Cl	Br	
12f	5-Cl	H	
12g	5-Cl	CH <sub>3</sub>	
12h	5-Br	OCH <sub>3</sub>	
12i	6-OCH <sub>3</sub>	Br	
12j	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
12k	5-CH <sub>3</sub>	H	
12l	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
12m	5-CH <sub>3</sub>	Cl	
12n	5-CH <sub>3</sub>	Br	25
12o	5-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
12p	5-OCH <sub>3</sub>	H	
12q	5-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
12r	5-OCH <sub>3</sub>	Cl	
12s	5-OCH <sub>3</sub>	Br	
12t	5-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	30

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



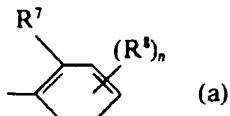
in der

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxi- oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy-

gruppe substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylgruppe,

$R^3$  einen Naphthylrest oder eine Phenylgruppe der Formel (a)



worin R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxigruppe, ein Halogenatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkylthiogruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Nitrogruppe oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxicarbonylgruppe, R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxigruppe oder ein Halogenatom und n die Zahl 1 oder 2 darstellen.

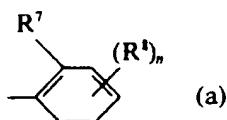
R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkylgruppe oder den Rest –CH<sub>2</sub>–R<sup>3</sup>, worin R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzt. 65

$R^5$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkyl-,  $C_1-C_6$ -Alkoxi-, Phenoxy-, Phenyl-( $C_1-C_3$ -alkyl)oxi- oder Trifluormethylgruppe oder ein Halogenatom.

5 R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl-, oder C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxi- oder C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann, bedeutet, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

15 3. Verbindungen gemäß Anspruch 2, worin R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylrest, R<sup>3</sup> eine 1-Naphthylgruppe oder eine Phenylgruppe der Formel (a)



15 in der R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxygruppe, R<sup>8</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Methoxigruppe bedeutet und n für die Zahl 1 steht.

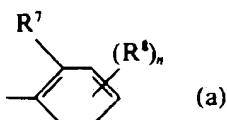
20 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R<sup>5</sup> eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl-, eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder eine Benzyloxigruppe,

25 R<sup>6</sup> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Methoxigruppe bedeuten, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom ist, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 4, worin R<sup>2</sup> einen C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylrest, R<sup>3</sup> eine 1-Naphthylgruppe oder eine Phenylgruppe der Formel (a)



30 in der R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl- oder eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxygruppe, R<sup>8</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Methoxigruppe bedeutet und n für die Zahl 1 steht,

35 R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R<sup>5</sup> eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkyl-, eine C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>-Alkoxy- oder eine Benzyloxigruppe,

40 R<sup>6</sup> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl- oder Methoxigruppe bedeuten, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels.

45 7. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen Krankheiten, bei denen eine Herabsetzung der Magensäuresekretion die Heilung günstig beeinflußt.

8. Arzneimittel zur oralen oder rektalen Applikation, das als Wirkstoff pro Einzeldosis 10 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben üblichen galenischen Hilfsmitteln enthält.

50 9. Arzneimittel gegen Krankheiten, bei denen eine Herabsetzung der Magensäuresekretion die Heilung günstig beeinflußt, das als Wirkstoff eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben üblichen galenischen Hilfsmitteln enthält.

55

60

65